

# **Prosjektoppgave**

## **Kardiovaskulære bivirkninger av selektive COX-2-hemmere**

Prosjektoppgave i medisinstudiet ved UiO februar 2005  
Skrevet av medisinstudent John Erik Kjotrød  
Veiledet av Prof. Dagny Sandnes  
Farmakologisk institutt

## **Abstract**

### **Background**

COX-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs are prescribed for the treatment of arthritis and other musculoskeletal complaints because of their reduced gastrointestinal toxicity compared with traditional, nonselective NSAIDs. Questions about cardiovascular risk with these newer agents were raised by the finding of a 4-fold difference in the incidence of acute myocardial infarction between patients treated with rofecoxib compared with naproxen. Given the high utilization of COX-2 agents, even a small difference in cardiovascular risk between members of this class would have substantial public health impact.

### **Purpose**

The purpose of this study was to examine if COX-2 inhibitors are associated with an increased risk of cardiovascular events. And if that's the case, is this a class adverse effect, and what could be the mechanism?

### **Results/Conclusions**

The development of COX-2 inhibitors as anti-inflammatory agents without gastric toxicity is based on the premise that COX-1 predominates in the gastric mucosa and yields protective prostaglandins, whereas COX-2 is induced in inflammation and leads to pain, swelling and discomfort. However, selective COX-2 inhibitors decrease vascular prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) production without affecting the COX-1-mediated production of prothrombotic thromboxane A<sub>2</sub>, and may thus affect the balance between prothrombotic and antithrombotic eicosanoids.

My findings clearly confirm that COX-2 inhibitors are associated with an increased risk of cardiovascular events, in particular in patients with a history of cardiovascular disease. All COX-2 inhibitors available today have shown an increased tendency to induce cardiovascular events, and available data clearly suggest a class effect.

# **Innholdsfortegnelse**

## **1) Innledning**

- a) Historikk
- b) Bakgrunn
- c) Tema og formål
- d) Problemstilling

## **2) Metode/framgangsmåte**

## **3) Teori/farmakologi**

- a) Innledning
- b) Farmakologisk virkningsmekanisme og effekter av NSAIDs
- c) Selektive COX-2-hemmere
- d) Hvor finner man COX-1 og COX-2?
- e) Kliniske bivirkninger
- f) Graviditet og amming

## **4) Resultater/analyse**

## **5) Diskusjon**

## **6) Referanser**

## Innledning

### *a) Historikk*

Den medisinske effekten av piletrebark har i ulike kulturer vært kjent i flere århundrer. Men det var først for vel 100 år siden at NSAIDs for alvor ble brukt i den medikamentelle behandlingen av smerte og betennelse. En felles virkningsmekanisme (muligens finnes det flere), hemming av syklooksygenase (COX)-enzymet som katalyserer første steg i arakidonsyremetabolismen, ble kjent på 1970-tallet. Dette førte til utviklingen av en rekke NSAIDs, som idag inkluderer omkring 50 kjemiske forbindelser. NSAIDs kan undertrykke smerte, betennelse og feber. Likevel har toksisitet relatert til undertrykking av produksjonen av spesifikke arakidonsyremetabolitter i forskjellige vev og organer vært en begrensning ved disse medikamentene. Dette har stimulert forskere til å utvikle medikamenter med lavere/uten toksisitet med samme analgesi og anti-inflammatoriske effekt.

I løpet av de sist 15 årene er det vist at COX-aktiviteten skyldes (minst) to forskjellige isoenzymer, COX-1 og COX-2. Man tenkte seg at COX-1 var konstitutivt uttrykt i mange vev og at dette enzymet var ansvarlig for den homeostatiske produksjonen av arakidonsyremetabolitter, mens COX-2 ikke normalt var uttrykt i vevene, men ble induisert som respons på betennelsesstimuli, og at det var ansvarlig for store mengder prostaglandin E<sub>2</sub> og andre arakidonsyremetabolitter på betennelsesstedet. Med dette kom hypotesen om at COX-1 var involvert i opprettholdelsen av funksjonen i en rekke organer, mens COX-2 var involvert i de patofysiologiske prosessene, inkludert betennelse, feber og smerte.

Denne hypotesen ble så fengende at før den ble ordentlig testet, så virket den som et rasjonale for å utvikle spesifikke COX-2 hemmere. Man forventet at disse medikamentene ville ha de samme antiinflammatoriske og analgetiske egenskapene som tradisjonelle NSAIDs, men mangle de toksiske effektene som man trodde var knyttet bare til hemming av COX-1. En del kliniske forsøk har støttet denne hypotesen, noe som medførte godkjenning av to nye medikamenter i 1999. De første COX-2 hemmerne på markedet het Vioxx (rofekoksib) og Celebra (celekoksib).

Siden godkjenningen av disse produktene har det kommet mer informasjon som har satt kritisk søkelys på hypotesen, og som har dokumentert mye større/bredere fysiologisk rolle for både COX-1 og COX-2. Denne informasjonen har etterhvert endret synet på det forventede resultat av behandling med COX-2-hemmere, men har underveis også utvidet potensialet for terapeutiske indikasjoner.

### *b) Bakgrunn*

Etter at de første COX-2-hemmerne kom på markedet i 1999 og flere forskningsartikler har blitt publisert, har flere forskere uttrykt tildels stor skepsis angående bruken av disse medikamentene. En av grunnene til at man ønsket å bytte tradisjonelle NSAIDs mot spesifikke COX-2-hemmere var at man ønsket å redusere forekomsten av bivirkninger. En av de vanligste og alvorligste bivirkningene ved tradisjonelle NSAIDs var virkningen på

gastrointestinaltraktus. Ved å bytte til rofekoksib kan man sannsynligvis halvere forekomsten av disse gastrointestinale bivirkningene (Bombardier et al, 2000). Men på den andre siden har det i kliniske forsøk dukket opp noen nye bivirkninger. Selv om insidensen er forholdsvis lav, har disse bivirkningene høy morbiditet og mortalitet. Da dette er medikamenter som har blitt brukt og kan brukes på et stort antall pasienter verden over, vil man etter hvert kunne frykte et betydelig antall dødsfall grunnet bruk av selektive COX-2-hemmere.

### *c) Tema og formål*

I denne oppgaven vil jeg se på kardiovaskulære bivirkninger ved bruk av COX-2-hemmere. Formålet med oppgaven er å se på den forskningen som foreligger i dag og prøve å trekke noen linjer ut fra den. Siden det kan virke som de kardiovaskulære bivirkningene kan komme til å veie tungt på vektskålen over fordeler/ulempene, vil jeg konsentrere meg om disse.

### *d) Problemstilling*

Som sagt har jeg har valgt å fokusere på kardiovaskulære bivirkninger ved bruk av selektive COX-2-hemmere. Etterhvert har det kommet flere medikamenter i gruppen av COX-2-hemmere. Kan det tenkes at det foreligger en klasse-effekt? Mye av fokus er lagt på rofekoksib og celekoksib, men jeg har også sett på forskningen som foreligger for de nye COX-2-hemmerne.

## **Metode/Framgangsmåten**

For å belyse problemstillingen har jeg tatt for meg en rekke artikler. Jeg søkte 8. desember 2004 i EMBASE. Søket ble gjort på følgende måte:

Det første søket startet med *Cyclooxygenase-2 Inhibitor, Adverse Drug Reaction og Clinical trial*. I søk nummer 2-5 søkte jeg etter artikler som inneholdt henholdsvis *Thrombosis, Heart Infarction, Hypertension og Congestive Heart Failure*. Hver av disse kardiovaskulære bivirkningene ble koblet opp til søk nummer 1, noe som henholdsvis representerte søk nummer 6-9. Som eksempel fikk jeg ved søk nummer 6 opp alle artikler med kliniske forsøk som rapporterte om trombotiske bivirkninger ved bruk av COX-2 hemmere. Da det var grunn til å tro at en rekke av de artiklene fra søk 6-9 overlappet hverandre, koblet jeg i søk nummer 10 sammen søk nummer 6-10. For å avgrense søket begrenset jeg søk 10 til bare *engelskspråklige artikler publisert i årene 1999-2005*. Dette gav 159 artikler.

Etter en rask gjennomgang av de 159 artiklene sammen med veileder ble mange artikler fjernet da disse ikke ble ansett som relevante for problemstillingen. Det ble lagt vekt på å inkludere originalartikler. Etter denne silingen satt jeg igjen med 23 artikler fra søket. I tillegg har jeg tatt med en del artikler som min veileder har anbefalt.

## **Teori/farmakologi**

### *a) Innledning*

NSAIDs (ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler) er en stor og meget viktig gruppe medikamenter. De har til felles at de både demper mange typer betennelsesreaksjoner og virker smertestillende. I tillegg har de andre effekter som utnyttes klinisk (som jeg kommer tilbake til). Selv om det er visse forskjeller mellom dem, ser de ut til å ha i hovedsak samme virkningsmekanisme. Det er også mange fellestrekk i deres kliniske virkninger og bivirkninger. Disse midlene kalles gjerne ikke-steroide antiinflammatoriske midler, for å skille dem fra glukokortikoidene som også virker antiinflammatorisk, eller non-opioid analgetika, til forskjell fra morfin-typen av smertestillende midler (opiater).

Idag er NSAIDs en av de mest brukte legemiddeltypene av alle legemidler verden over. Det blir ofte skrevet ut medisiner for blant annet revmatiske/muskel-skjelett lidelser. En del av disse medikamentene kan også kjøpes uten resept for mindre alvorlige smertetilstander. NSAIDs kan også være nyttig i noen tilfeller hvor inflammasjon ikke er en viktig del av smertegenesen, for eksempel menstruasjonssmerter og migræne. Det finnes idag ca 50 forskjellige typer NSAIDs på markedet. Ingen av disse er idelle for å kontrollere eller modifisere tegn og symptomer på inflammasjon, spesielt ikke når det gjelder de som oppstår i de vanlige leddbetennelses-lidelsene.

Selv om ikke alle NSAIDs er godkjente for alle revmatiske lidelser, er alle sannsynligvis effektive i revmatoid artritt, seronegativ spondyloartritt (psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom), slitasjegikt, lokalisert muskelskjelett-syndrom (forstuing og nedre rygg smerter) og urinsyregikt (unntatt tolmetin som ikke ser ut til å ha effekt). Siden acetylsalisylsyre, heretter kalt ASA - det originale NSAID - har en rekke bivirkninger, har mange andre NSAIDs blitt utviklet i forsøk på å forbedre ASAs virkning og samtidig redusere toksisiteten.

### *b) Farmakologisk virkningsmekanisme og effekter av NSAIDs.*

Den antiinflammatoriske aktiviteten av NSAIDs er styrt hovedsaklig gjennom hemming av biosyntesen av prostaglandiner. Forskjellige NSAIDs har i tillegg andre mulige mekanismer, inkludert kjemotakse, nedregulering av produksjonen av interleukin-1, redusert produksjon av frie radikaler og superoksider, og de virker inn på kalsium-medierte intracellulære mekanismer. ASA acetylerer COX-1 irreversibelt og blokkerer blodplatenes cyclooxygenase, mens de fleste ikke-selektive COX-hemmere virker reversibelt. Selektiviteten for COX-1 versus COX-2 er variabel for de eldre preparatene (pga forskingsmessige problemer kan spesifisiteten bare gi oss cirka verdier). Under testing ved bruk av humant fullblod viste piroksikam, tolmetin, ASA, sulindak og indometacin sterkere hemming av COX-1, mens ibuprofen og paracetamol hadde en noe mindre effekt på COX-1. Naproksen, flurbiprofen, diklofenak og nabumeton har en tilnærmet lik effekt på COX-1 versus COX-2, mens selektive COX-2-hemmere (også kalt koksiber) virker - som navnet sier - sterkere på COX-2. Eksempler på koksiber er celekoksib, rofekoksib, valdekoksib,

parekoksib og etorikoksib. Ved slike midler ønsker en å unngå den ugunstige effekten på ventrikkelslimhinnen og blodplatene, siden disse formidles via hemming av COX-1. I kliniske studier har man observert en halvering av risikoen for alvorlige gastrointestinale blødninger, ulcus eller perforasjon. Den analgetiske og anti-inflammatoriske effekten synes likeverdig med andre ved revmatisk sykdom. På den andre siden kan det se ut til at selektive COX-2-hemmere øker insidensen av ødem, hypertensjon og andre kardiovaskulære bivirkninger.

Ut fra kostnad- og effektvurderinger av disse medikamentene ble indikasjonene i tiden etter introduksjon av de selektive COX-2 hemmerne forbeholdt eldre og revmatikere med langvarig behov for anti-inflammatorisk behandling, altså behandlingssituasjoner der risikoen for gastrointestinale bivirkninger er økt. Nyregjennomblødningen er hovedsaklig regulert via COX-2, og risikoen for bivirkninger som akutt nyresvikt og hjertesvikt synes å være den samme ved bruk av spesifikke COX-2-hemmere som for tradisjonelle NSAIDs. NSAIDs reduserer sensitiviteten for blodårenes bradykinin og histamin, samt virker inn på lymfokinproduksjonen fra T-lymfocytter og reverserer vasodilatasjonen. I varierende grad virker alle nye NSAIDs analgetisk, anti-inflammatorisk og antipyretisk, og alle (bortsett fra selektive COX-2-hemmere og de ikke-acetylerede salicylatene) hemmer plateaggregasjonen. Nefrotoksisitet er observert for alle disse medikamentene, og hepatotoksisitet kan også forekomme ved bruk av NSAIDs. Selv om disse medikamentene effektivt hemmer inflammasjon, foreligger det ikke bevis (i motsetning til medikamenter som metotrexat og gull) for sykdomsmodifiserende effekt ved artrittiske lidelser.

#### 1) Analgetisk effekt

En rekke prostaglandiner sensibiliserer smertereseptorene i perifert vev, men også i sentralnervesystemet, og forsterker på denne måten selv svake smertestimuli. Dette forklarer hvorfor et inflammert område har redusert smerteterskel for trykk og berøring. NSAIDs er hovedsakelig effektive mot smerte assosiert med inflammasjon og vevsødeleggelse ved å redusere produksjonen av prostaglandiner, og har dårlig effekt på andre smertetyper.

#### 2) Antiinflammatorisk effekt

Medisiner som NSAIDs reduserer først og fremst de komponentene av inflammasjonen og immunrespons som forårsakes av COX-2 produkter, eksempelvis vasodilatasjon, ødem og smerte. Ved inflammasjon omdanner cyklooksygenase arakidonsyre til prostaglandiner og tromboxaner. Enzymet lipoksygenase omdanner arakidonsyre til leukotriener. NSAIDs hemmer cyklooksygenase, men ikke lipoksygenase. *Prostaglandiner* bidrar til en akutt inflammatorisk respons med karutvidelse, økt karpermeabilitet og redusert aggregasjon av blodplater. *Tromboxaner* har tilnærmet motsatt effekt. *Leukotriener* virker kjemotaktisk og stimulerer til langsom cellulær migrasjon av nøytrofile granulocytter, monocytter, makrofager og mastceller. Ved å hemme prostaglandinsyntesen hemmes særlig vasodilatasjonen. Dermed begrenses den akutte inflammatoriske responsen med rødhet, ødem og hevelse. COX-hemmere har ikke effekt på de prosessene (frigivelse av lysosomale enzymer og toksiske O<sub>2</sub> radikaler) som bidrar til vevsskade i kroniske inflammasjonstilstander som revmatoid artritt, vaskulitt og nefritt. Da enkelte prostaglandiner (som PGE<sub>2</sub> og PGI<sub>2</sub>) reduserer frigivelsen av lysosomale enzymer, reduserer genereringen av toksiske O<sub>2</sub>-produkter og hemmer lymfocytt-aktivering, kan NSAIDs forverre vevsskaden på lang sikt.

### 3) Antipyretisk effekt

Normal kroppstemperatur reguleres via temperaturregulerings-senteret i hypotalamus. Ved egentlig feber er "termostaten" i hypotalamus innstilt på en høyere temperatur (endret til et høyere set-point). Inntil denne temperaturen er nådd, fryser vi. Varmeproduksjonen øker, blant annet fordi produksjonen av stresshormoner gir økt forbrenning, og fordi vi skjelver og dermed øker den muskulære aktiviteten. Samtidig reduseres varmetapet ved at blodsirkulasjonen til huden, hendene og føttene reduseres. Dette merkes ved at huden blir blek og kjølig. Den antipyretiske effekten av NSAIDs mener man hovedsakelig skyldes hemming av prostaglandin-produksjonen i hypotalamus. Toksiner fra mikroorganismer (ved infeksjoner) forårsaker at makrofager frigjør et pyrogen -IL-1; som stimulerer produksjonen av E-prostaglandiner i hypotalamus, som så endrer "set-point".

### 4) Antitrombotisk effekt

Tromboxaner øker blodplatenes tendens til adhesjon og aggregasjon. De fleste NSAIDs hemmer danningen av tromboxaner ved å hemme COX-1. Ved denne virkningen øker naturlig nok blødningstiden. Disse midlene bør derfor ikke brukes sammen med andre midler som øker blødningsfaren (antikoagulantia og fibrinolytika). I endotel er det hovedsakelig COX-2 isoenzymet som danner prostasyklin, som virker vasodilaterende og antitrombotisk. COX-2-hemmere kan derfor forstyrre balansen i hemostasen og øke risikoen for kardiovaskulære hendelser (FitzGerald et al 2003).

## *c) Selektive COX-2 hemmere*

COX-2 selektive hemmere har blitt utviklet i forsøk på å hemme prostaglandinsyntesen via COX-2 isoenzymet, indusert på betente vevområder uten å innvirke på det aktive "housekeeping" COX-1 isoenzymet. Dette isoenzymet finnes i GI-traktus, nyrer og i blodplater. Koksiber bindes selektivt til det aktive sete i COX-2-enzymet. COX-2-hemmere har analgetisk, antipyretisk og antiinflammatoriske egenskaper som ligner de ikke-selektive NSAIDs men med færre bivirkninger på GI-traktus. På lignende måte har COX-2-hemmere vist seg å ikke virke inn på plateaggregasjonen, som er mediert gjennom COX-1 isoenzymet. Som et resultat har ikke COX-2-hemmere den antitrombotiske effekten som tradisjonelle NSAIDs har. Dette har medført at enkelte pasienter er satt på lav dose ASA i tillegg til koksiber. Uheldigvis, fordi COX-2 er aktivt i nyrene, så vil anbefalte doser av COX-2-hemmere forårsake de samme bivirkninger på nyrene som tradisjonelle NSAIDs. Disse preparatene anbefales ikke til pasienter med alvorlig nyresvikt. En rekke nye forskningsrapporter har beskrevet høyere forekomst av kardiovaskulære trombotiske tilfeller ved bruk av rofekoksib. Dyreundersøkelser har også pekt på COX-2-enzymets rolle i beintilheling. Dette har resultert i anbefalinger om kortvarig bruk av enkelte medikamenter hos postoperative pasienter med beintilheling. COX-2-hemmere er hovedsaklig anbefalt for behandling av artrose og revmatoid artritt, men andre indikasjoner som primær familial adenomatøs polypose, dysmenore, podagra, akutte muskel/skjelett smerter og ankyloserende spondylitt er under utprøving.

De første koksibene som ble markedsført var rofekoksib og celekoksib. Disse har blitt kalt "første- generasjon-koksiber". I produsentenes iver etter nye preparater lot ikke "annen-generasjons- preparatene" vente lenge på seg. Her finner man valdekoksib og etorikoksib.



Preparatet med høyest selektivitet, lumirakoksib, er annerledes enn de andre da det er en diklofenak-analog. Dette er et amfolytisk molekyl, og forskning (Weaver et al, 2003) har vist at lumirakoksib distribueres raskere til betennelsesområder enn de andre koksibene. På den andre siden har assosiasjonen mellom diklofenak og hepatotoksisitet vakt bekymring når det gjelder lumirakoksib (Cannon et al, 2003).

Selektiviteten uttrykkes som oftest i COX-1/COX-2 IC<sub>50</sub>-ratio (konsentrasjonen som gir 50 % hemming av enzymet). En ratio på 1 betyr at legemidlet hemmer COX-1 og COX-2 like mye mens økende ratio gjenspeiler økende COX-2 selektivitet.

Koksibene har ulik spesifisitet og kan rangeres slik basert på ratio IC<sub>50</sub> COX-1/COX-2 (FitzGerald, 2003):

Celekoksib (Celebra)	30
Valdekoksib (Bextra)	261
Rofekoksib (Vioxx)	276
Etorikoksib (Arcoxia)	344
Lumirakoksib (Prexige)	433

#### *d) Hvor finner man COX-1 og COX-2?*

ASA og NSAIDs hemmer prostaglandinsyntesen via cyklooksygenasen. Denne virkningsmekanismen er nøkkelen til både terapeutisk og toksisk effekt.

**COX-1:** isoformen er konstitutivt uttrykt i de fleste celler og er essensiell for opprettholdelsen av normal fysiologi i mange vev som blant annet nyrene, gastrointestinaltraktus og blodplater. COX-1-aktivering resulterer i produksjon av homeostatiske prostaglandiner, noe som blant annet opprettholder mukosas integritet i gastrointestinaltraktus og nyregjennomblødningen. COX-1 isoformen er også uttrykt i blodplater og medierer produksjon av tromboxan A<sub>2</sub> (som potensierte aktivering av blodplater samt aggregering).

**COX-2:** isoformen indueres ved forskjellige inflammasjons-stimuli (spesielt i makrofager og i synovialceller) inkludert cytokiner, endotoxiner og vekstfaktorer og ved mitogen stimulering (Needelman et al, 1997). Isoformen produserer prostaglandiner på steder med inflammasjon, men finnes også i endotel, der den produserer prostasyklin (PGI<sub>2</sub>), som er en vasodilator og hemmer av plate-aggregasjon. Studier på både mennesker og dyr viser at COX-2-enzymet også er uttrykt i nyrene. COX-2-enzymet oppreguleres hos dyr som har lavt saltinnhold og hos de med eksperimentell hjertesvikt.

Den antiinflammatoriske effekten av tradisjonelle NSAIDs (de som hemmer både COX-1 og COX-2) ser dermed ut, riktignok noe forenklet, til å bli mediert gjennom hemmingen av COX-2 (Michell et al, 1993), mens de skadelige effektene i gastrointestinaltraktus - såvel som den antitrombotiske effekten - mener man kommer ved hemming av COX-1.

COX-enzymene spiller en viktig rolle i den kardiovaskulære homeostasen. Tromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), som primært er syntetisert i blodplater via COX-1-aktivitet, forårsaker plateaggregasjon, vasokonstriksjon og proliferasjon av glatte muskelceller. Syntesen av

prostasyklin (PGI<sub>2</sub>), som hovedsakelig er mediert via COX-2-aktivitet i endotelet, motvirker disse effektene, noe som resulterer i hemming av plateaggregasjon, vasodilatasjon og antiproliferative effekter.

Ikke-selektive NSAIDs hemmer produksjonen av både TXA<sub>2</sub> og PGI<sub>2</sub>. Selektive COX-2-hemmere har ingen effekt på produksjonen av TXA<sub>2</sub>. Redusert produksjon av PGI<sub>2</sub> kan imidlertid forstyrre balansen mellom protrombisk TXA<sub>2</sub> og antitrombotisk PGI<sub>2</sub>, som potensielt fører til økt forekomst av trombotiske kardiovaskulære hendelser (McAdam et al, 1999; Catella-Lawson et al, 1999) .

### *e) Kliniske bivirkninger*

Tradisjonelle NSAIDs står for ca 25% av alle bivirkninger som rapporteres offisielt i Storbritannia, og av og til blir de knyttet til dødsfall (Rang, Dale og Ritter, 1999).

#### 1) Gastrointestinale forstyrrelser

De vanligste bivirkningene er dyspeptiske magesmerter med slimhinneblødning, kvalme og oppkast. Symptomene kan skrive seg fra øsofagus, ventrikkel, duodenum, tynntarm og kolon/rectum, men ventrikkel- og duodenalforandringer er hyppigst og klinisk mest viktige. Man antar at dette i hovedsak skyldes hemmingen av COX-1. Disse bivirkningene kan til en viss grad reduseres ved å benytte enteroformer, som oppløses først når de når tarmen, hvor preparatet har mindre slimhineskadende effekt. COX-1-enzymet er ansvarlig for syntesen av prostaglandiner som normalt hemmer syresekresjonen og som beskytter mucosa. Det har blitt estimert at ca 20 % av de som bruker uselektive NSAIDs vil få skader i gastrointestinaltraktus som kan forbli ”stille”, men som medfører en liten, men definitiv risiko for alvorlig blødning/perforasjon. Oral administrering av prostaglandin-analoger slik som misoprostol kan redusere skader i gastrointestinaltraktus av disse medikamentene. Legemidlene bør benyttes med stor forsiktighet hos pasienter med magesår, blødere og pasienter som bruker andre midler som øker blødningsfaren. Pasienter eldre enn 65 år er en tydelig risikogruppe for gastrointestinale bivirkninger.

#### 2) Allergiske hudreaksjoner

Disse er de hyppigste bivirkningene etter gastrointestinale plager (feks 5-10 % Clinoril). Dette kan være alt fra milde utslett, urticaria og fotosensitivitetsreaksjoner til mer alvorlige og potensielt dødelige sykdommer (sjelden).

#### 3) Renale bivirkninger

Hos ellers friske personer er terapeutiske doser av NSAIDs lite skadelige for nyrene. Men hos sårbare pasienter kan dette føre til akutt nyresvikt (som er reversibel ved seponering). Man antar at dette skyldes hemmingen av biosyntesen av prostanoidene (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>), som spiller en viktig rolle for å opprettholde blodgjennomstrømmingen (ved en kardilaterende effekt på den afferente glomerulære arteriole) i nyren og spesielt i PGE<sub>2</sub>-mediert kompensatorisk vasodilatasjon som oppstår som respons på noradrenalin og angiotensin II. Ved langvarig bruk kan dette medføre nyreskade (kronisk nefritt og renal papillenekrose). Enkelte har også hevdet at paracetamol (og muligens noen andre NSAIDs) tatt jevnlig i høye doser over lang tid, kan øke risikoen for å utvikle lignende nyresykdommer. Likevel er små doser av ASA ikke observert å være skadelig for nyrene. Nyreskade av NSAIDs oppstår først og fremst hos brukere som av ulike grunner har nedsatt nyregjennomblødning og hos pasienter som bruker legemidler som tilhører gruppen ACE-hemmere. Hos pasienter med

latent hjertesvikt kan behandling med NSAIDs redusere nyrefunksjonen ytterligere og gi opphav til fullt utviklet hjertesvikt. Det skjer ved at reninsekresjonen øker og bidrar til danning av mer angiotensin–II, som via økt aldosteronsekresjon gir økt natriumretensjon og dermed økt sirkulerende blodvolum.

#### 4) Astmaanfall

Hos disponerte personer kan bruk av NSAIDs unntaksvis utløse kraftige astmaanfall.

#### *f) Graviditet og amming – vis forsiktighet!*

Bruk av NSAIDs reduserer muligheten for å bli gravid ved at implantasjon av et befruktet egg i livmorslimhinnen er følsom for prostaglandinnivået hos kvinner. Midlene bør brukes med stor forsiktighet mot slutten av svangerskapet pga blødningsfare hos foster og mor under fødselen. Prostaglandiner er dessuten nødvendige for å holde ductus arteriosus åpen intrauterint. Bruk av NSAIDs mot slutten av graviditeten kan føre til at ductus arteriosus lukkes før fødselen, ved at prostaglandinsyntesen hemmes. Det vil føre til at blod som pumpes fra høyre ventrikel ikke ledes over aorta (via ductus arteriosus), men presses ut i lungekretsløpet hos fosteret. Lungekretsløpet er imidlertid ikke i stand til å motta denne blodmengden, siden lunger og kar i lungekretsløpet er ”sammenpresset” i fosterlivet. NSAIDs hemmer også fødselsriene. Forklaringen er at prostaglandiner bidrar til modningnen og bløtgjøringen av livmormunnen, og stimulerer til rier. Ved at prostaglandinsyntesen blir hemmet, hindres denne effekten.

### Resultater/analyse

Da rofekoksib ble trukket fra markedet (30.september 2004), utløste det en nøye gjennomgang av et lignende studie for celekoksib, Adenoma Prevention with Celecoxib (APC). Ekspertene fant en 2,5 ganger økning av hjerteinfarkt og slag for de som tok moderate doser av celekoksib. Ved høyere dose fant de en økning på 3,4 ganger. Som man så ved rofekoksib, korrelerte langtids bruk (33 måneder) av celekoksib med økt antall hjertetilfeller. Produsenten Pfizer nøler fortsatt med å fjerne celekoksib fra markedet, men har stoppet annonseringen for produktet. I tillegg til cancerstudiene har produsenten også støttet en studie med 2500 pasienter med mål om å utsette Alzheimer. Det er usikkert om disse forsøkene vil bli fullført. 9.desember 2004 bestemte US FDA å merke valdekoksib med en advarsel om livstruende hudreaksjoner og kardiovaskulær risiko.

#### Dette har - samlet sett - ført til ytterligere økt oppmerksomhet om spørsmålet: Er det snakk om en *klasse-effekt*?

For å belyse spørsmålet har jeg sett nærmere på noen spesifikke studier. De første fem studiene jeg har tatt med har vært meget sentrale i debatten om koksibenes mulige kardiovaskulære bivirkninger.

### **APPROVe studien (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx Study; 2600 pasienter)**

Denne studien var laget for å bestemme rofekoksibs effekt på benigne polypper. Forsøket ble stoppet underveis da man observerte *3,9 ganger økt risiko for hjerteinfarkt i rofekoksib-gruppen (25 mg) sammenlignet med placebo-gruppen*. Forhøyet BT ble observert allerede tidlig i studien, men insidensen av hjerteinfarkt og trombotisk slag divergerte i gruppene etter ett års behandling. Disse funnene førte til at produsenten Merck frivillig trakk rofekoksib fra markedet med øyeblikkelig virkning 30.september 2004.

### **APC studien (Adenoma Prevention with Celecoxib; 2026 pasienter)**

Pasientene (totalt 2026 pasienter) hadde før forsøkets start fått fjernet adenomatøse polypper, med oppfølgingstid på 33 måneder (mot planlagt 60 måneder) mens de fikk studiemedisinen. Hensikten med denne behandlingen var å hemme utviklingen av kolorektal cancer. I dette forsøket ble det *observert en signifikant, doseavhengig økning i kardiovaskulære tilfeller (odds ratio 2,5 ved bruk av 400 mg celekoksib og 3,4 ved bruk av 800 mg vs placebo)*. Denne signifikante økningen var grunnen til at forsøket ble stoppet før det egentlig var ferdig. *Den absolutte økningen i alvorlige kardiovaskulære tilfeller er i samme størrelsesorden som man har funnet i forsøk med rofekoksib og valdekoksib (US FDA 9.desember 2004; Topol EJ, 2004)*. Likevel er det ikke mulig å gi en meningsfull tolkning av forskjellene mellom disse preparatene. Dette skyldes at det er brukt ulike doser, forskjellig styrke og ulik oppfølgingstid. I tillegg er disse medikamentene kjemisk forskjellige molekyler med uensartede biologiske egenskaper.

### **VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Study; 8076 pasienter)**

VIGOR-studien var et prospektivt, randomisert, stratifisert og dobbeltblindet parallell gruppeforsøk som sammenlignet antall tilfeller av gastrointestinal toksisitet med rofekoksib (50 mg/d) mot naproksen (2 x 500 mg/d) under langtidsbehandling av pasienter med revmatoid artritt. Det ble foretatt blindet diagnostisering av eventuelle kardiovaskulære hendelser. Endepunktet var klinisk viktige øvre gastrointestinale hendelser definert som perforasjon, obstruksjon og alvorlig blødning. Ut fra data om kardiovaskulære tilfeller som ble publisert fra VIGOR-studien levert til FDA (FDA Advisory Committee, 2001), kunne man ikke se signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene (rofekoksib og naproksen). Pasienter som trengte ASA ble ekskludert fra studien.

En undergruppeanalyse ble utført for pasienter klassifisert for enten "ASA-behov" eller "ikke ASA-behov". I VIGOR-studien ble "ASA-behov" gruppen definert som de med tidligere historie med slag, transient iskemisk anfall, ustabil angina, angina pectoris, bypassoperasjon, eller gjennomgått perkutan coronar intervensjon. *Den relative risikoen for utvikling av alvorlige kardiovaskulære hendelser blant de med "ASA-behov" mellom rofekoksibgruppen og naproksengruppen var 4,89 (95% CI, 1,41-16,88; P=0,01). Den relative risikoen for de med "ikke ASA-behov" var 1,89 (95% CI, 1,03-3,45; P=0,04) (FDA Advisory Committee, 2001).*

*VIGOR viste at den relative risikoen for å utvikle et bekreftet trombotisk kardiovaskulært tilfelle (hjerteinfarkt, ustabil angina, hjertetrombe, resusitert hjertestans, plutselig uventet død, iskemisk slag eller transient iskemisk anfall) med rofekoksib-behandling sammenlignet med naproksen er 2,38 (95% konfidensintervall, 1,39-4,00,  $P=0.002$ ).*

Flere pasienter utviklet hypertensjon ved bruk av rofekoksib sammenlignet med naproksengruppen. Insidensen av hjerteinfarkt var 0,1% i naproksengruppen og 0,4% i rofekoksibgruppen, noe som er rapportert å være en signifikant forskjell. Forskjellen var *ikke* signifikant for de pasientene som *ikke* hadde indikasjon for ASA. Den totale dødeligheten i disse gruppene var den samme. Studien kunne ikke skille i hvilken grad forskjellene i akutt hjerteinfarkt kunne forklares ut fra den beskyttende effekten av naproksen og/eller en økning i risiko som var assosiert med rofekoksib.

*Individer (med ASA-behov; med andre ord hjertesykdom) som tok 50 mg rofekoksib hadde ca 5 ganger større risiko for å utvikle hjerteinfarkt enn de som tok 1000 mg naproksen, disse pasientene vil også ha en økt risiko for hypertensjon.*

### **CLASS (Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study; 8059 pasienter)**

CLASS studien var et dobbeltblindet randomisert kontrollforsøk hvor 8059 pasienter ble randomisert til å motta:

2 x 400 mg/d celekoksib

3 x 800 mg/d ibuprofen

2 x 75 mg/d diklofenak

Her var det lov å bruk ASA(<325 mg/d) samtidig.

Klinisk relevante øvre gastrointestinale ulcuskomplikasjoner (som blødning, perforasjon og obstruksjon) og symptomatisk ulcus i løpet av en 6 måneders behandlingsperiode ble beskrevet som hovedendepunktene. Deretter ble forekomsten av komplikasjonene sammenlignet for celekoksibgruppen og for tradisjonelle NSAIDs. *Forfatterne konkluderte med at celekoksib var assosiert med lavere insidens av symptomatisk ulcus og ulcus-komplikasjoner kombinert enn tradisjonelle NSAIDs. Det var ingen signifikant forskjell i kardiovaskulære hendelser (hjerteinfarkt, slag, og død) mellom celekoksib og NSAIDs. Det kan altså virke som om pasienter som mottar ASA samtidig kommer bedre ut når det gjelder kardiovaskulære hendelser. Det ble ikke rapportert om blodtrykksendringer i CLASS-studien.*

Studien har i ettertid fått en god del kritikk. Brev til JAMA (Berg Hrachovec et al, 2001; Wright et al, 2001) samt informasjon gjort tilgjengelig for US FDA motsa konklusjonene som ble trukket i publikasjonen. Artikkelen (Silverstein et al 2000) henviste til en kombinert analyse av resultatene av de første seks månedene av to separate lengre forsøk. Protokollen til disse forsøkene varierte betraktelig fra det publiserte designet med hensyn på utfall, lengde på oppfølging og analyse.

### **TARGET (The Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial; 18.325 pasienter).**

Dette var en dobbeltblindet, stratifisert og randomisert kontrollstudie. Det er per i dag den største koksibstudien som er gjennomført, og den inkluderer 18.325 artrosepasienter. Her ble lumirakoksib sammenlignet med ibuprofen eller naproksen, noe som burde bidra til å detektere en mulig antitrombotisk effekt ved naproksen.

Resultatene av TARGET viste bare en svak økning i hjerteinfarkt ved bruk av lumirakoksib sammenlignet med naproksen (*hazard ratio: 1,77 (95 % CI 0,82-3,84)*), selv om de fleste av disse tilfellene ikke var dødelige. Hos pasienter som ikke mottok lavdose ASA, var ratio høyere. Økningen i lumirakoksib-assosiert hjerteinfarkt var ikke statistisk signifikant, og den var bare tilstede når den ble sammenlignet med naproksen, men ikke med ibuprofen. Det er viktig å se den totale lave frekvensen av hjerteinfarkt i sin sammenheng. Pasientene i denne studien var 50 år eller eldre, og nesten alle de med tidligere gjennomgått hjerteinfarkt, slag, bypass-operasjon eller hjertesvikt var ekskludert. Mindre enn 2% av pasientene hadde hatt en tidligere hjertehistorie. Ser man på dette studiet ut fra FitzGeralds mekaniske hypotese (jf diskusjonen) vil man kunne argumentere slik: De fleste pasientene i denne pasientpopulasjon tilhørte i utgangspunktet ikke risikogruppen for hjerte-/kar sykdommer. Følgelig er de ikke så sårbare for bruk av koksiber og det er større sannsynlighet for at man får et ikke-signifikant resultat.

På den andre siden viser TARGET lumirakoksibs "små fordeler" framfor naproksen og ibuprofen. For pasienter som ikke tar ASA, ser man en absolutt risikoreduksjon på 0,72% for ulcuskomplikasjoner, men en økning på 2,0% i forstyrrelser i leverfunksjonen. Den antatte fordelene blir videre redusert hvis man sammenligner med naproksen, med 0,17% økning av hjerteinfarkt. For pasienter som tar lavdose ASA er det vanskelig å rettferdiggjøre bruk av koksiber. Det er ingen fordeler når man ser på reduksjon av ulcuskomplikasjoner, mens risikoen for hjerteinfarkt og levertoksisitet vedvarer. Ennå er det vanskelig å rettferdiggjøre bruk av koksiber i lys av marginal effekt, forhøyet risiko, og store kostnader sammenlignet med tradisjonelle NSAIDs. En nylig publisert studie fra Canada kommer med nye bekymringer (Mamdani et al, 2004). Bruk av NSAIDs hos pasienter eldre enn 66 år i Ontario økte med 41% etter introduksjonen av koksiber. Økningen tilskrives ifølge forfatterne bruk av koksiber. Dette skal i sin tur ha ført til en økning på 10 % av hospitaliserte pasienter med gastrointestinal blødning.

Dessverre hadde dette studiet - som alle de andre studiene som har vært gjort under utviklingen av koksibene - bevisst ekskludert pasienter med tidligere koronarsykdom. I tillegg er den statistiske styrken av studiet utilstrekkelig til å kunne detektere signifikante forskjeller i frekvensen av hjerteinfarkt. Slike eventuelle frekvensforskjeller kan dermed skjules i statistikken. Men den økte risikoen for hjerteinfarkt er konsistent med tidligere forsøk; spesielt når den sammenlignes med naproksen og når man ikke benytter lavdose ASA. Da studiet mangler placebogruppe kan man ikke konstatere med sikkerhet hvor stor en eventuell risiko er.

## **Epidemiologiske studier og metaanalyser**

En metaanalyse av studier med ASA til primærprofylakse mot kardiovaskulær sykdom (Sanmunganathan et al, 2001) omfattet 48.540 pasienter, hvorav 23.407 var plassert i placebogruppen. Den årlige insidensen av hjerteinfarkt i placebogruppen i denne metaanalysen var 0,52 %. Den årlige hjerteinfarkttraten for brukere av COX-2-hemmere i både VIGOR og CLASS var signifikant høyere: 0,74 % med rofekoksib (P=0.04

sammenlignet med placebogruppen i metaanalysen) og 0.80 % med celekoksib (P=0.02 sammenlignet med placebogruppen i metaanalysen). Man skal riktignok være forsiktig med å sammenligne studier på denne måten, da studiepopulasjonene sjelden er sammenlignbare.

To upubliserte mindre studier ("Study 085" og "Study 090") av rofekoksib som begge tillot bruk av lavdose ASA fant ingen signifikant økning i antall kardiovaskulære tilfeller som VIGOR-studien. Disse studiene var små, brukte bare 25 % av rofekoksib jf VIGOR-studien og hadde for få tilfeller for å kunne sammenlignes. Denne protrombiske effekten som man har observert kan være doseavhengig. Men også bruken av lavdose ASA sammen med rofekoksib kan undertrykke noe av den beskyttende effekten på GI-traktus. Taylor et al (1999) har vist at ASA er dose-uavhengig når det gjelder GI-blødninger.

En rekke studier (Graham et al, 2005; Mamdani et al, 2004; Ray et al, 2002 og Solomon et al 2004) har vist at rofekoksib gir økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger, og spesielt jo høyere dosene er. Disse studiene viste ikke i samme grad denne økningen med celekoksib. Hennan et al (2001) har eksperimentelt påvist antitrombotisk effekt av celekoksib. Som tidligere nevnt ble APC-studien avsluttet før den egentlig skulle, da man så en økt forekomst av kardiovaskulære tilfeller ved bruk av celekoksib.

I en del studier er det (Bombardier et al, 2000; Chan et al, 2002 og Silverstein et al, 2000) funnet redusert forekomst av øvre gastrointestinale ulcuskomplikasjoner hos pasienter som ikke har gått på lavdose ASA. I CLASS-studien var NNT (number needed to treat; antall pasienter som må behandles for å unngå ett tilfelle av ulcuskomplikasjon) hos en lavrisiko-pasient 139. For de 24 % som tok lavdose ASA samtidig var fordelene med å ta lumirakoksib ikke signifikant lenger. Det vil kunne bety at *kombinasjonen COX-2-hemmer/ASA ikke er et behandlingsalternativ i klinikken*.

Jüni et al, (2004) fant i sin metaanalyse økt risiko for hjerteinfarkt i både korttids- og langtidsstudier i motsetning til APPROVe-studien. De fant en økt risiko bare etter noen måneders bruk av rofekoksib. Resultatene viste ingen doseavhengig kardiovaskulær toksisitet. Alle studiene som inngår i metastudien tar bare for seg pasienter med kroniske muskelskjelett-lidelser.

Ott et al (2003) sammenlignet valdekoksib og parekoksib med placebo etter bypassoperasjoner. Her fikk man en ansamling av hjerteinfarkt og slagtilfeller hos gruppen som mottok koksiber.

Ray og medarbeidere mente følgende anbefaling var på sin plass: *"We recommend that clinicians stop prescribing valdecoxib except in extraordinary circumstances"* (Ray et al 2004).

Flere epidemiologiske studier har tatt for seg store pasientgrupper som har fått foreskrevet tradisjonelle NSAIDs samt COX-2-hemmere (Graham et al, 2004; Kimmel et al, 2004; Ray et al, 2002 og Solomon et al, 2004). Disse studiene peker alle i samme retning: de har påvist en sammenheng mellom rofekoksib og kardiovaskulære hendelser. I tillegg har de funnet at risikoen øker med økende doser av rofekoksib i motsetning til celekoksib.

De fleste forsøk som er gjort så langt har restriktive inklusjonskriterier. Dette har ført til at disse studiene ofte inneholder få pasienter med tidligere kjent hjertesykdom. Etter min oppfatning har dette vært en viktig bidragsyter til de noe uoversiktlige og tvetydige resultatene som har kommet fra de enkelte studiene de siste 5-6 åra.

Ray et al (2002) har brukt middelaldrende og eldre pasienter i Tennessee Medicaid-programmet som referansegruppe. De fant at mer enn 40 % av rofekoksib-brukerne i Tennessee hadde en sykehistorie med hjertesykdom. Sammenlignet med studiepopulasjonen, var risikoen for hjerteinfarkt 8 ganger større for de som ikke var med i studien og som brukte rofekoksib. Med andre ord var NNH for studiepopulasjonen 556 ("number needed to harm"; forteller antall som må behandles for å skade en pasient pr år). Mens den tilsvarende NNH for populasjonen i Tennessee er 70.

Jeg vil anta at disse tallene ikke er unike for Tennessee og at disse preparatene brukes på samme måte også andre steder. En stor del av skylden for dette bør produsentene ta da de i sin iver etter å få lansert produktet ikke tok seg tid til å undersøke preparatet godt nok før lansering. I tillegg har produktene vært aggressivt markedsført, på en måte som får COX-2-hemmerne til å framstå som det unike produkt for nesten enhver pasient. I Felleskatalogen 2004 står det at man bør utvise forsiktighet ved behandling av eldre. De spesifiserer dette videre med nedsatt nyrefunksjon. I tillegg er hjertesvikt nevnt som en kontraindikasjon. Etter min mening er dette særs klanderverdig ut fra de opplysninger produsenten har hatt tilgjengelig i flere år.

### **Hvor stort problem er egentlig GI-toksisitet ved bruk av tradisjonelle NSAIDs?**

Ulike studier opererer med ulike tall for GI-toksisitet ved bruk av NSAIDs. Dette kommer blant annet av at det foreligger nokså brede og uspesifikke definisjoner på GI-toksisitet. I tillegg kommer forskjeller i populasjoner, ulike doser og ulik behandlingstid. *Generelt vil 10-20 % av pasientene oppleve dyspepsi ved bruk av NSAIDs*, selv om prevalensen varierer mellom 5-50 % (Singh et al, 1996). Forfatterne av denne studien fant at cirka 5-15 % av pasienter med revmatoid artritt ville seponere NSAIDs på grunn av dyspepsi. Singh et al (1999) fant at *13 av 1000 pasienter som fikk NSAIDs på grunn av revmatoid artritt opplevde alvorlige gastrointestinale komplikasjoner. Dødeligheten ved innleggelse på grunn av alvorlig gastrointestinal blødning ved bruk av NSAIDs ligger på mellom 5-10 %* (Armstrong et al, 1987). Singh et al (1999) fant at *dødeligheten knyttet til GI-toksisitet er 0,22 % per år*, med en årlig relativ risiko på 4,21 sammenlignet med ikke-brukere. Selv om den årlige mortalitetsraten er lav, må man ha i mente at et stort antall pasienter står på NSAIDs over lengre tid og at disse får en kraftig økt risiko i løpet av livet. I USA hadde man før innføringen av COX-2-hemmere beregnet antall dødsfall på grunn av NSAID-bruk til å være cirka 16.500/år. Denne beregningen har ikke tatt høyde for NSAIDs kjøpt uten resept.

Bare i USA regner man med at 1,3 millioner mennesker allerede har brukt Vioxx eller lignende medikamenter. Av disse antar man at 140.000 har fått alvorlig hjertesykdom (Topol, 2004). Forskere har beregnet at over 40% (dvs 56000) av disse har dødd som følge av bruk av disse medikamentene. I Norge regner man med at omlag 35.000 pasienter har bruk Vioxx. Omregnet betyr det at ca 1000 pasienter har utviklet alvorlig hjertesykdom og at om lag 400 pasienter er døde på grunn av bruk av Vioxx (Statens legemiddelverk).

### **COX-2 hemmeres innvirkning på nyrene**

Perazella et al (2001) har sett fellestrekk ved 14 kasus der COX-2-hemmere har medført akutt nyresvikt. Alle pasientene hadde flere risikofaktorer for NSAIDs-indusert nyretoksisitet, slik



som nyre- og hjertesykdom og bruk av flere medikamenter. Akutt nyresvikt, hjertesvikt, ødemer, acidose, hyperkalemi og hyponatremi var felles.

Behandlingstiden med COX-2-hemmer før det ble oppdaget nyresvikt var fra 4 dager til 3 uker.

Seponering samt støtte-medikamentering førte til at nyrefunksjonen kom på samme nivå som før oppstart av COX-2-hemmerne. Rekonvalesenstiden strakte seg fra 2 dager til 3 uker. 4 av 14 trengte hemodialyse. Ingen døde.

Forfatteren mente at man ut fra disse 14 kasus kan se et mønster: COX-2 hemmere kan, i likhet med tradisjonelle NSAIDs, medføre akutt nyresvikt hos pasienter med risikofaktorer som induserer prostaglandin-avhengig nyrefunksjon.

## **Blodtrykket**

En studie (Whelton et al, 2002) evaluerte effekten av celekoksib 200 mg/dag og rofekoksib 25 mg/dag på blodtrykket og ødemdannelse hos pasienter over 65 år i 6 uker. Dette var pasienter som i utgangspunktet hadde systemisk hypertensjon og artrose. Når man sammenlignet pasienter i rofekoksibgruppen med celekoksibgruppen, så man en signifikant utvikling av økt systolisk blodtrykk (forandring  $>20$  mm Hg pluss absolutt verdi  $\geq 140$  mm Hg) på ethvert tidspunkt (14,9 % mot 6,9 %,  $p<0,01$ ). Det gjennomsnittlige diastoliske BT var lett forhøyet ved rofekoksib; forskjellen var statistisk signifikant ved uke 2 og uke 6 sammenlignet med celekoksib ( $p<0,05$ ).

Mot slutten av undersøkelsen var signifikante forskjeller i gjennomsnittlig BT fra basislinjen utviklet mellom celekoksib og rofekoksib ved bruk av *ACE-hemmer og monoterapi med  $\beta$ -blokker eller i kombinasjon med diuretikabehandling*. Derimot var BT-endringene minimale og ikke forskjellige mellom behandlingsgruppene for pasienter som mottok kalsiumantagonister eller monoterapi med diuretika. Klinisk signifikant ødem oppstod oftere i rofekoksibgruppen enn i celekoksibgruppen på ethvert tidspunkt (7,7 % vs 4,7 % ; $p=0,045$ ). Ødem var mer vanlig hos kvinner som mottok rofekoksib sammenlignet med celekoksib (32 vs 16 respektivt:  $p=0,035$ ).

En rekke andre studier har vist at rofekoksib har en tendens til å medføre høyt blodtrykk (Chan et al 2002, Bogaty et al 2004, Mamdani et al 2004 og Soloman et al 2004) samt fremskynde tosidig hjertesvikt. TARGET viste ikke tydelig at lumirakoksib forårsaket høyt blodtrykk eller hjertesvikt. Selv om både rofekoksib og celekoksib, som de fleste NSAIDs, har vist assosiasjon med hypertensjon, viser noen store randomiserte kontrollforsøk høyere frekvens hos de som er behandlet med rofekoksib (Whelton et al, 2002). Mindre studier av friske voksne viser imidlertid likhet mellom disse koksibene. Også VIGOR-studien (Bombardier et al, 2000) viste at flere i rofekoksibgruppen enn i naproksengruppen utviklet hypertensjon. Det gjennomsnittlige systoliske blodtrykket økte med 4,6 mm Hg mens det diastoliske blodtrykket økte med 1,7 mm Hg. Til sammenligning var økningen ved bruk av naproksen henholdsvis 1,0 mm Hg og 0,2 mm Hg.

Collins et al (1990) viste at en diastolisk blodtrykksreduksjon på 2 mm Hg førte til en 40% reduksjon i antall slag og 25 % reduksjon i antall hjerteinfarkt. "The heart prevention evaluation study" (Yusuf et al, 2000) viste signifikant reduksjon i kardiovaskulære tilfeller ved å redusere blodtrykket med 3-4 mm Hg. En reanalyse av blodtrykksdata innsamlet over

20 år, ”the Framingham Heart Study” (Clarke et al 1999), mener fordelene med blodtrykksreduksjon er undervurdert. *Ut fra dette vil en blodtrykksøkning som er rapportert ved bruk av COX-2-hemmere kunne øke risikoen for kardiovaskulære tilfeller.*

*Hos pasienter med kontrollert hypertensjon og et fastlagt antihypertensivt regime kreves nøye oppfølging av BT ved initiering av behandling med celekoksib eller rofekoksib.*

## **Beskytter naproksen hjertet?**

Resultatene fra TARGET-studien styrker hypotesen om at naproksen har antitrombotisk effekt. Men den kan på den andre siden ikke frikjenne lumirakoksib eller de andre koksibene fra å føre til en økning i risikoen for hjerteinfarkt.

Jüni et al (2004) har utført en metaanalyse hvor de fant økt risiko for hjerteinfarkt i både korttids- og langtidsforsøk ved bruk av rofekoksib. Dette er i motsetning til upubliserte resultater fra APPROVE-forsøket. I motsetning til MSD (risiko først etter 18 måneder) fant man i denne studien at risikoen var økt allerede etter få måneder. Studien underbygget ikke forestillingen om at rofekoksibs kardiovaskulære toksisitet skulle være doseavhengig.

Ut fra Jüni et al (2004) sin studie kan det se ut til at naproksen er det eneste NSAID som viser noe kardiobeskyttende effekt. De fant en 14 % reduksjon i forekomsten av hjerteinfarkt ved bruk av naproksen, noe som er mindre enn 23% reduksjon som man mener ASA bidrar med. TARGET-studien viste et annet interessant funn, nemlig at ibuprofen viste en økning på ca 10 % i forekomsten av hjerteinfarkt. *Ut fra disse data kan det se ut til at naproksen kan være det sikreste NSAID når man tenker på beskyttelse av hjertet.*

Forskjellen i risiko for hjerteinfarkt i VIGOR-studien har mange tolket som en beskyttende effekt naproksen har på hjertet og *ikke* som en bivirkning av rofekoksib. Jüni et al (2004) har analysert *alle* forsøk gjort med naproksen.

*De konkluderte med at dersom naproksen har en beskyttende effekt på hjertet, er den sannsynligvis liten; og som tidligere påpekt; ikke stor nok til å forklare resultatene i VIGOR-studien.*

## **Diskusjon**

Artrose affiserer en stor del av populasjonen (ca 18 % kvinner og 10 % menn, ifølge Woolf et al, 2003). En god del av disse personene vil også ha økt risiko for hjerte/kar sykdommer. En undersøkelse utført av US National Center for Health Statistics fant at 40 % av pasientene med artrose hadde hypertensjon, sammenlignet med 25 % i populasjonen forøvrig (Singh et al, 2002). I tillegg røykte 20 % av artrose-pasientene, 11 % hadde diabetes og 32 % hadde høyt total kolesterol ( $\geq 6,2$  mmol/L). Disse tallene viser behovet for å bestemme om COX-2-hemmerne har forskjellige kardiovaskulære bivirkninger og om denne forskjellen kan forandre hvert individs totale risikoprofil.

## Hvorfor fører bruk av COX-2-hemmere til økt risiko for kardiovaskulære hendelser?

Noen forskere har kommet med hypoteser som prøver å forklare *hvorfor* selektive COX-2-hemmere kan øke frekvensen av kardiovaskulære hendelser. Dette altså til sammenligning med de tradisjonelle NSAIDs, som hemmer både COX-1 og COX-2 i varierende grad.

Økt oppmerksomhet fikk spørsmålet da resultatene av VIGOR-studien forelå. FitzGerald (2003) presenterte to mekanismer som kunne gi en mulig forklaring på femdoblingen av hjerteinfarkt i rofekoksibgruppen sammenlignet med naproksengruppen i VIGOR-studien:

- 1) Ikke-selektive NSAIDs kan virke beskyttende på hjertet grunnet deres hemmende effekt på tromboksan ( $\text{TXA}_2$ ), ved å hemme plateaggregasjon.
- 2) COX-2-hemmere kan virke skadelig på det kardiovaskulære systemet fordi de ikke blokkerer tromboksan ( $\text{TXA}_2$ ), men selektivt hemmer den gunstige vaskulære effekten av prostasyklin ( $\text{PGI}_2$ ).

For å undersøke hvilken av hypotesene som best kan forklare de observerte effektene, studerte FitzGerald og hans kolleger samspillet mellom  $\text{PGI}_2$  og  $\text{TXA}_2$  hos knockout-mus som manglet reseptorer for enten  $\text{PGI}_2$  eller  $\text{TXA}_2$  eller begge. Forskningen viste at mus uten  $\text{PGI}_2$  reseptor, som kan sammenlignes klinisk med bruk av COX-2 hemmer, viste en økning i vaskulær respons på skader, samtidig som den viste en økning i  $\text{TXA}_2$ -dannelsen og plateaktivering. Denne overdrevne responsen var ikke tilstede hos mus som manglet både  $\text{TXA}_2$ - og  $\text{PGI}_2$ -reseptorer (Science 2002;296:539-541).

En sentral engelsk forsker på området, John Vane, har uttalt i en kommentar til artikkelen at resultatene klart viser at  $\text{PGI}_2$  modulerer  $\text{TXA}_2$ s kardiovaskulære effekt. Han tilføyer at resultatene forsterker forestillingen om at balansen mellom disse to eikosanoidene opprettholder den kardiovaskulære homeostasen.

En annen profilert forsker på området, Debabrata Mukherjee, mener at resultatene støtter bekymringene om den protrombiske effekten av COX-2-hemmerne. Hun tilføyer: "These results have significant clinical implications for a very popular class of agents, which are being used widely". FitzGerald (FitzGerald, 2003) hevder likevel at COX-2-hemmere er sikre for de fleste pasienter som får dem foreskrevet, selv om det er en teoretisk risiko for at noen pasienter med predisposisjon får trombosdannelse.

### Naproksenhypotesen

Denne hypotesen går ut på at naproksen gir en beskyttende effekt på hjertet. NSAIDs virker som konkurrerende, reversible hemmere på COX-1s aktive sete. Den hurtige effekten blir funksjonelt forsterket ved et høyt ikke-lineært forhold mellom hemmingen av tromboksanproduksjonen og hemming av tromboksanavhengig plateaktivering. Platenes evne til å produsere  $\text{TXA}_2$  må hemmes opp mot ca 95% av kapasiteten for å svekke aggregasjonsresponsen *ex vivo* (Reilly et al 1987). Tradisjonelle NSAIDs fører ikke til en funksjonell grad av hemming av platenes trombokсандannelse gjennom hele

doseringsintervallet, noe som samsvarer med epidemiologiske studier som ikke indikerer beskyttelse av hjertet.

Ulike tilnærmingsmåter har vært prøvd (Ray et al, 2002; Solomon et al, 2002 og Watson et al, 2002) for å finne ut om naproksen virkelig har beskyttende effekt. Studiene har ikke klart å påvise et klart bilde. En annen forskergruppe (Jüni et al, 2004) har analysert en rekke forsøk. De mener at dersom naproksen har beskyttende effekt på hjertet, er effekten sannsynligvis liten, og som tidligere påpekt er den ikke stor nok til å forklare resultatene i VIGOR-studien. Hvis man antar at naproksenhypotesen er sann og effekten av naproksen nærmer seg effekten av lavdose ASA, så overgår den store forskjellen i VIGOR-studien *betydelig* størrelsen av maks effekt observert ved placebokontrollerte forsøk av lavdose ASA (Antithrombotic Trialists' Collaborartion, 2002).

### Den mekaniske hypotesen

FitzGerald og hans kolleger rapporterte allerede ved godkjenningen av celekoksib og rofekoksib i 1999 at begge medikamentene undertrykte dannelsen av prostacyklin ( $\text{PGI}_2$ ) hos friske mennesker (FitzGerald et al, 2003). Prostacyklin ( $\text{PGI}_2$ ) var tidligere vist å være det dominerende cyklooksygenaseproduktet i endotel, noe som hemmet plateaggregasjonen, forårsaket vasodilatasjon og hindret proliferasjon av glatte muskelceller i kar. Man antok at  $\text{PGI}_2$  var produsert hovedsakelig fra COX-1; den eneste cyklooksygenasen uttrykt konstitutivt i endotelceller. Antagelsen viste seg å være feil, da studier med mus og mennesker viste at COX-2 var det dominerende enzymet i karveggen. Mens ASA og tradisjonelle NSAIDs hemmer produksjonen av både tromboksan ( $\text{TXA}_2$ ) og prostasyklin ( $\text{PGI}_2$ ), påvirker ikke koksiber produksjonen av  $\text{TXA}_2$ , noe som reflekterer fraværet av COX-2 i plater. Økt laminært stress in vitro øker ekspresjonen av genet for COX-2, noe som fikk forskerne til å tenke på at COX-2 kunne være hemodynamisk induert i endotelceller in vivo. *Dersom dette var riktig, ville en undertrykkelse av en COX-2-avhengig dannelselse av prostasyklin ( $\text{PGI}_2$ ) kunne predisponere pasienter for hjerteinfarkt eller trombotisk slag.*

Man kan ut fra denne mekanismen forvente forhøyet blodtrykk, aksellerert atherogenese og predisponering av pasienter som mottar koksiber til en overdrevet trombotisk respons til et ruptert atherosklerotisk plakk. Ut fra dette ble det satt fram en hypotese om at denne mekanismen kan mediere en risiko for trombose for COX-2-hemmer hos predisponerte individer. *Jo høyere reell risiko for kardiovaskulær sykdom en pasient har, desto større risiko for at det vil kunne manifestere seg med et nytt klinisk tilfelle.*

Det er mulig at "naproksen-" og " $\text{PGI}_2$ -" hypotesen *sammen* har bidratt til resultatene oppnådd ved rofekoksib og etorikoksib. Begge mekanismene virker sannsynlige, men er per idag ikke godt nok etablert.

### **Hva støtter denne mekanismen?**

Betydningen av prostaglandiner kommer bare til syne under tilstrekkelig stress (Jackson et al 1993). Som eksempel er vasodilaterende prostaglandiner ( $\text{PGI}_2$  og  $\text{PGE}_2$ ) avgjørende for å opprettholde blodgjennomstrømningen under renoprivale forhold. Men hemmingen av disse prostaglandinene har ingen effekt på blodgjennomstrømningen i nyren eller den glomerulære filtrasjonsrate under vanlige fysiologiske forhold. Dersom man fjerner IP

(prostasyklinreseptorene) medfører det ikke spontan trombose. Likevel vil fjerning av IP øke responsen på trombotiske stimuli in vivo (Murata et al, 1997). *Disse observasjonene indikerer at risikoen fra COX-2-hemmer blir relevant hos individer som i utgangspunktet hadde en økt risiko for trombose.*

Mangelen på ”kardiovaskulære hendelser” (Welton et al, 2003) ved korttidsstudier (fra uker til noen måneder), og i lengre studier med en populasjon med ingen eller moderat økt risiko for trombose, gir den nødvendige forsikringen til de fleste som får forskrevet COX-2-hemmere. Disse resultatene er helt i samsvar med den originale ”PGI<sub>2</sub> hypotesen”.

Hvordan kan man forklare at man fikk utslag i VIGOR-studien og ikke i CLASS-studien? De fleste pasientene i VIGOR-studien hadde revmatoid artritt. Wallberg-Jonsson et al (2000) viste at pasienter med revmatoid artritt (RA) hadde forhøyede biomarkører for betennelse og hemostatisk aktivering. Dessuten har man funnet at RA-pasienter har en relativ risiko for hjerteinfarkt på 1,4 sammenlignet med pasienter med artrose. I CLASS-studien dominerte artrosepasienter. Ut fra dette kan man tenke seg at pasientpopulasjonen i VIGOR-studien i utgangspunktet var generelt mer sårbar for en hemming av prostasyklin. I CLASS-studien var muligens pasientpopulasjon i utgangspunktet mindre sårbar for en COX-2 hemming. Det kan videre være grunn til å tro at de fleste sårbare pasienter i CLASS-studien var satt på ASA og at dette kunne skjule de kardiovaskulære konsekvensene av en undertrykking av prostasyklinproduksjonen. Framhenting av informasjon i ettertid, om insidensen av kardiovaskulære tilfeller hos pasienter i CLASS-studien som ikke mottok ASA, har bare hjulpet til å ”finpusse” hypotesen (Strand et al, 2002).

Shinmura et al (2000) har demonstrert at oppregulering av COX-2 spiller en vesentlig rolle i beskyttelsen av hjertet i den sene fasen av iskemisk prekondisjonering. De viste videre at det å administrere selektive COX-2-hemmere 24 timer etter iskemisk prekondisjonering opphever den beskyttende effekten på hjertet, som man får ved iskemisk prekondisjonering mot myokardstunning og hjerteinfarkt. Disse data styrker COX-2-hemmernes potensielt farlige effekt på hjertet.

Ott et al (2003) har publisert et studie hvor det ble gitt valdekoksib til pasienter som hadde gjennomgått bypass-operasjon. Det har tidligere vært påvist plateaktivering ved atherosklerotisk sykdom og ved bypass-operasjoner. Selv om disse pasientene mottok ASA, vanligvis noen timer etter operasjonen, ble de innen 30 minutter randomisert til parekoksib eller placebo. Dette var en liten studie (n=462) som primært var laget for å måle den analgetiske effekten. (Den analgetiske effekten var tilfredstillende med redusert behov for morfinlignende preparater). Det ble observert en dobling i antall alvorlige bivirkninger sammenlignet med placebogruppen (19 % mot 9,9 %). Selv om de kardiovaskulære bivirkningene ikke nådde signifikans, observerte man en samling av kardiovaskulære tilfeller (hjerteinfarkt (5 versus 1), cerebrovaskulære skader (9 versus 1), og alvorlige nyrebivirkninger (6 versus 1) samlet i parekoksib/valdekoksibgruppen.

*Studier med COX-2-hemmere har ofte systematisk ekskludert pasientgrupper med økt risiko for trombose. Tilgjengelige data idag inneholder ofte strukturelt forskjellige hemmere og kommer fra studier som primært ikke var laget for å oppdage kardiovaskulær skade. Selv med disse begrensningene ser man at resultatene samsvarer med hypotesen til FitzGerald.*

## **Virkning på nyrene**

Mange leger har siden COX-2-hemmerne kom på markedet i 1999 sett bort fra mulige bivirkninger i andre organer, for eksempel nyrene. Flere studier (Ferrerri et al, 1999 og Ferguson et al, 1999) både på mennesker og dyr, har vist at COX-2 enzymet også er uttrykt i nyrene. Man har også sett en oppregulering i nyrene hos dyr med lav saltkonsentrasjon og hos de med eksperimentell hjertesvikt. Denne kunnskapen kan bety at COX-2- hemmere, som de tradisjonelle NSAIDs, har potensiale til å forårsake nyresvikt hos pasienter som er avhengige av prostaglandiner for å oppveie endogene vasokonstriktorer og for å opprettholde nyrefunksjonen. Selv om nefrotoksisitet med tradisjonelle NSAIDs ikke er så vanlig som gastrointestinale bivirkninger, er det en viktig komplikasjon som kan føre til betydelig morbiditet.

Kliniske forsøk (Whelton et al, 2000) med COX-2-hemmere hvor man har undersøkt effekten på nyrene, har gitt noe innsikt i den potensielle toksisiteten. Pasientene som ble studert var generelt friske, og det viste seg at de hadde minimal risiko for å utvikle alvorlig NSAIDs-assosiert nefrotoksisitet. På den andre siden har det blitt publisert kasuistikker som har gitt mer innsikt i potensiell nefrotoksisitet assosiert med disse medikamentene hos pasienter med underliggende risikofaktorer for NSAIDs-assosiert nyreskade.

Perazella et al (2001) har eksempelvis rapportert om fem pasienter som utviklet selektiv COX-2 hemmer-assosiert nyresvikt og elektrolyttforstyrrelser. Dette var fem eldre pasienter som hadde flere risikofaktorer for NSAIDs-indusert nefrotoksisitet, inkludert kronisk nyresvikt, hjertesykdom med svekket ventrikkelfunksjon, diabetes mellitus, diuretikabehandling eller ACE-hemmer-terapi, karsykdom og hypertensjon. Disse viste i tillegg til akutt nyresvikt redusert utskillelse av salter (K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup> og Na<sup>+</sup>), noe som resulterte i hyperkalemi, metabolsk acidose og hjertesvikt. Samtidig behandling med andre medikamenter (ACE-hemmere, K-sparende diuretika, ASA) som svekket K<sup>+</sup> utskillelsen var vanlig. Tre av pasientene hadde tatt 200 mg/d celekoksib, en hadde tatt 25 mg rofekoksib og den siste hadde tatt 50 mg rofekoksib. Det tok ca 1-3 uker før de utviklet nyresvikt. Seponering medførte reversering av nyresvikten innen en uke. Likevel måtte tre pasienter ha hemolyse for å behandle alvorlig hyperkalemi eller hjertesvikt.

COX-2-produserte prostaglandiner svekker den glomerulære arteriolekonstriksjonen assosiert via den tubulære glomerulære feedbacksløyfen ved parakrin sekresjon (Imig, 2000). Denne beskyttende mekanismen opprettholder perfusjonen, men den kan svekkes ved bruk av COX-2-hemmere. Dette vil i sin tur gi glomerulær arteriolekonstriksjon, renal hypoperfusjon og pre-renal uremi. Braden et al (2004) viste at COX-2-hemmere kan forårsake en reversibel akutt nyresvikt og hyperkalemi hos pasienter med ødematøse tilstander som samtidig står på lav natriumdiett og loop-diuretika. De fleste pasientene i denne studien hadde lav ekskresjon av urea, noe som støtter hypotesen om renal hypoperfusjon.

*Ut fra dette er det mulig å trekke følgende slutning: Spesifikke COX-2-hemmere kan, i likhet med tradisjonelle NSAIDs, medføre akutt nyresvikt hos pasienter med risikofaktorer som kan indusere prostaglandin-avhengig nyrefunksjon.*

## Oppsummering.

Min gjennomgang har styrket hypotesen om at COX-2-hemmere gir økt risiko for kardiovaskulære hendelser. Dette gjelder særskilt for pasienter som er predisponert for hjerte- og karsykdommer, noe som samsvarer med hypotesen framsatt av FitzGerald et al (2003). Hvor stor risiko COX-2-hemmerne har for ikke-predisponerte pasienter er noe mer usikkert. Med de data som foreligger i dag kan man si at *kardiovaskulære bivirkninger er en klasse-effekt av COX-2 hemmere*. Ut fra disse resultatene er det helt klart at denne typen medikamenter *ikke* bør brukes på pasienter med hjertesykdom eller pasienter som har hatt hjerneslag. Man bør også utvise forsiktighet overfor pasienter som har revmatoid artritt, da også disse har økt risiko for hjerte- og karsykdommer. Dersom en lege etter vurdering velger å forskrive slike medikamenter, bør det skrives ut lavest mulig dose til kortest mulig tid. En selektiv COX-2-hemmer kan være et valg for pasienter med lav risiko for hjertesykdom og som eventuelt har hatt alvorlige gastrointestinale tilfeller, spesielt når disse har oppstått ved bruk av tradisjonell NSAIDs.

Det er per i dag bare rofekoksib som er vist å kunne redusere GI-komplikasjoner sammenlignet med naproksen. Når det gjelder valdekoksib og celekoksib har man ikke klart å finne klare data som definitivt bekrefter en reduksjon i GI-tilfeller. Koksiber er ikke vist å ha større smertestillende effekt enn tradisjonelle NSAIDs, selv om enkelte pasienter har uttrykt at de får større smertestillende effekt av koksiber. I tillegg er koksiber relativt nye medikamenter og vi kjenner derfor ikke alle potensielle fordeler og ulemper med preparatene. *På det nåværende tidspunkt ser det ut til at ulempene ved bruk av koksiber overgår fordelene.* Det kan derfor være vanskelig å rettferdiggjøre bruk av koksiber i lys av marginal effekt, forhøyet kardiovaskulær risiko og økt kostnad sammenlignet med tradisjonelle NSAIDs. For øvrig har US FDA uttrykt stor bekymring angående celekoksib og valdekoksib og vurderer kontinuerlig om også disse preparatene skal trekkes tilbake eller merkes med en advarsel (Harris et al, 2004). I hele Europa skal medisinerne merkes med en advarsel.

Wolfe et al (1999) har kommet med en anbefaling for profylakse og behandling av skader i GI-traktus forårsaket av NSAIDs: Symptomer assosiert med bruk av NSAIDs er vanlige og kan generelt behandles med en H<sub>2</sub>-reseptorantagonist eller en protonpumpehemmer. Eradikering av *Helicobacter pylori* bør reserveres for pasienter som har en historie med magesår. De som utvikler gastroduodenal ulcus ved bruk av NSAIDs bør helst seponere NSAIDs. Dersom NSAIDs-behandling likevel bør opprettholdes, er en protonpumpehemmer å foretrekke, siden den ser ut til å kunne hele såret uavhengig om NSAIDs brukes samtidig eller ikke. Etter at såret er tilhelt og om man ser det nødvendig å fortsette med NSAIDs, er den mest effektive profylaksen at man sammen med NSAIDs bruker misoprostol (minst 200 µg x3) eller en protonpumpehemmer, eventuelt selektive COX-2-hemmere.

## **Referanser**

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.

Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut*. 1987;28:527-532.

Belton O, Byrne D, Kearney D et al. Cyclooxygenase-1 and -2 dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis. *Circulation*. 2000;102:840-845.

Berg Hrachovec J og Mora M. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA*. 2001;286:2398.

Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*. 2004;343:1520-1528.

Bulut D, Liaghat S, Hanefeld C et al. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibition with parecoxib acutely impairs endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. *Journal of Hypertension*. 2003;21:1663-1667.

Cannon GW, Krupa DA et al. Rofecoxib has a lower incidence of increased liver function tests (LFTs) and LFT-related adverse events in comparison to diclofenac. *Ann. Rheum. Dis*. 2003;62:485.

Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW et al. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289:735-741.

Chan FKL, Hung LCT et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med*. 2002;347:2104- 2110.

Clarke R, Shipley M et al. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 1999;150:341-353.

Collins R, Peto R et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, II: short term reduction in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335:827-838.

Curtis SP et al. Renal effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials. *Clinical Therapeutics*. 2004;26:70-82.

Farkouh EM, Kirshner H, Harrington RA et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen in the therapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *The Lancet* 2004;364:675-684.



FDA Advisory Committee. Cardiovascular safety review of rofecoxib. Rockville, MD: Food and Drug Administration; 2001. Tilgjengelig på følgende adresse:  
[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2\\_06\\_cardio.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_06_cardio.pdf).

FDA CLASS Advisory Committee. CLASS Advisory Committee Briefing Document. Rockville, Md: Food and Drug Administration; 2001. Tilgjengelig på følgende adresse:  
[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1\\_01\\_searle.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_01_searle.pdf).

FDA Medical Officer review. 1999: Vioxx. NDA 21-042.  
[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/021042\\_52\\_vioxx.htm](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/021042_52_vioxx.htm)

Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE og Stricker BHC. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: The Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2002;162:265-270.

Ferguson S, Herbert RL og Laneuville O. NS-398 upregulates constitutive cyclooxygenase-2 expression in the M-1 cortical collecting duct cell line. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:2261-2271.

Ferreri NR, Shao-Jian A og McGiff J. Cyclooxygenase-2 expression and function in the medullary thick ascending limb. *Am J Physiol*. 1999;277:F360-F368.

FitzGerald GA. COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2:879-890

FitzGerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N. Engl J Med*. 2004;351:1709-1711.

FitzGerald GA og Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N. Engl. J. Med*. 2001;345:433-442.

Garcia Rodríguez LA og Hernandez-Diaz S. Nonsteroidal antinflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology* 2003;14:240-46.

Geusens PP og Truitt K et al. A placebo and active comparator-controlled trial of rofecoxib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2002;31:230-238.

Gottesdiener K, Schnitzer T, Fischer C et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology*. 2002;41:1052-1061.

Graham DJ, Campen D, Cheetham C et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with COX-2 selective and non-selective NSAIDs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13:S287-S288.

Harris G. Drug trial finds big health risks in 2<sup>nd</sup> painkiller. *New York Times*. 18. desember 2004.

Harris RC. Cyclooxygenase-2 in the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:2387-2394.

Harris RC, Breyer MB og O'Brien GM. Physiological regulation of cyclooxygenase-2 in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;281:F1-F11

Hawkey CJ, Farkouh M, Gitton X et al. Therapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial of lumiracoxib (TARGET): study design and patient demographics. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:51-63.

Hawkey CJ, Laine L, Simon T et al. Incidence of gastroduodenal ulcer in patients with rheumatoid arthritis after 12 weeks of rofecoxib, naproxen, or placebo: a multicentre, randomised, double blind study. *Gut.* 2003;52:820-826.

Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RMC, Ottervanger JP, Stricker BHC og Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med.* 1998;158:1108-1112.

Hennan JK, Huang J og Barrett TD. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on vascular responses and thrombosis in canine coronary arteries. *Circulation.* 2001;104:820-825.

Howard PA og Delafontaine P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:519-525.

Imig JD. Eicosanoid regulation of the renal vasculature. *Am J Physiol.* 2000;279:F965-F981.

Jüni P, Nartey L, Reichenbach, Sterchi R et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *The Lancet.* 2004;364: 2021-2029.

Jüni P. Older people should not be prescribed “coxibs” in place of conventional NSAIDs. *Age and Ageing.* 2004;33:100-104.

Jüni P, Rutjes AWS og Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002;324:1287-1288

Katz N, Ju WD, Krupa DA et al. Efficacy of safety of rofecoxib in patients with chronic low back pain. *Spine.* 2003;28:851-859.

Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M, et al. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2005. Tilgjengelig på følgende adresse: [http://www.acponline.org/journals/annals/myo\\_infar.htm](http://www.acponline.org/journals/annals/myo_infar.htm).

Koenig W. Inflammation and coronary heart disease: an overview. *Cardiol Rev.* 2001;9:31-35.

Komhoff M, Jeck NDM, Seyberth HW et al. Cyclooxygenase-2 expression is associated with the renal macula densa of patients with Bartter-like syndrome. *Kidney Int.* 2000;58:2420-2424.

Konstam MA, Weir MR, Reicin A et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled clinical trials of rofecoxib. *Circulation.* 2001;104:2280-2288.

Layton D, Heeley E, Hughes K og Shakir SAW. Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription event monitoring (PEM) data. *Rheumatology*. 2003;42:1342-1352.

Layton D, Riley J et al. Safty profile of rofecoxib as used in general practice in England: results of a prescription-event monitoring study. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;55:166-174.

Layton A, Wilton LV og Shakir SAW. Safty profile of celecoxib as used in general practice in England: results of a prescription-event monitoring study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;60:489-501.

Lawrence M, Giddens K et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition with rofecoxib on endothelial dysfunction and inflammatory markers in patients with coronary artery diseases. *Journal of the American College Cardiology*. 2003;42:1747-1753.

Mamdani M, Juurlink DN et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *The Lancet*. 2004;363:1751-1756.

Mamdani M, Juurlink DN, Kopp A, Naglie G, Austin PC og Laupacis A. Gastrointestinal bleeding after the introduction of COX-2 inhibitors: ecological study. *BMJ*. 2004;328:1415-1416.

Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarctions in the elderly. *Arch Intern Med*. 2003;163:481-486.

McAdam JA, Catella-Lawson F, Mardini IA et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:272-277.

MSD. MSD annoserer frivillig tilbaketrekking av Vioxx. (Viser til APPROVe studien). Tilgjengelig på følgende adresse 30. september 2004:  
[http://www.vioxx.com/vioxx/documents/english/vioxx\\_press\\_release.pdf](http://www.vioxx.com/vioxx/documents/english/vioxx_press_release.pdf)

Michell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ og Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci*. 1993;90:11693-11697.

Murkherjee D, Nissen SE og Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*. 2001;286:954-959.

Murkherjee D, Arbor A, Nissen SE og Topol EJ. Lack of Cardioprotective effect of naproxen. (Editorial Correspondance). *Arch Intern Med*. 2002;162:2637.

Murata T et al. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. *Nature*. 1997;388:678-682.

Muscara MN, Vergnolle N, Lovren F et al. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibition with celecoxib elevates blood pressure and promotes leukocyte adherence. *Br J Pharmacol*. 2000;129:1423-1430.

Needelman P og Isakson PC. The discovery and function of COX-2. *J Rheumatol*. 1997;24:6-8.

Osterhaus JT, Burke TA et al. Physician-reported management of edema and destabilized blood pressure in cyclooxygenase-2-specific inhibitor users with osteoarthritis and treated hypertension. *Clinical Therapeutics*. 2002;24:969-989.

Ott E, Nussmeier A, Duke PC et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *The Journal of Thoracic and cardiovascular Surgery*. 2003;125:1481-1491.

Page J og Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an unrecognized public health problem. *Arch Intern Med*. 2000;160:777-784.

Palmer R, Weiss, et al. Effects of nabumetone, celecoxib and ibuprofen on blood pressure control in hypertensive patients on angiotensin converting enzyme inhibitors. *American Journal of Hypertension*. 2003;16:135-139.

Perazella MA og Tray K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The American Journal of Medicine*. 2001;111:64-67.

Rang HP, Dale MM og Ritter JM. (1999) Pharmacology. Fourth Edition. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Ray WA, Stein CM, Hall K et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet*. 2002;359:118-123.

Ray WA, Stein CM, Daugherty JR et al. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet*. 2002;360:1071-1073.

Reicin A, Shapiro D, Sperling RS et al. Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with rofecoxib versus nonselective anti-inflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac, and nabumetone). *Am J Cardiol*. 2002;89:204-209.

Reilly IA og Fitzgerald GA. Inhibition of thromboxane formation in vivo and ex vivo: implications for therapy with platelet inhibitory drugs. *Blood*. 1987;69:180-186.

Sanmuganathan PS, Ghahramani P et al. ASA for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart*. 2001;85:265-271.

Schmedtje JF, Ji YS, Liu WL, DuBois RN og Runge MS. Hypoxia induces cyclooxygenase-2 via the NF kappaB p65 transcription factor in human vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 1997;272:601-608.

Shinmura K, Tang XL, Wang Y et al. Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effects of the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:10197-10202.

Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-1255.

Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. *Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study*. *Arch Intern Med*. 1996;156:1530-1536.

Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID-induced GI complications. *J Rheumatol*. 1999;26:18-24.

Singh G, Miller JD, Lee FH, Pattitt D og Russel MW. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adults with self-reported osteoarthritis: data from the third national health and nutrition examination survey. *Am J Manag Care*. 2002;8:S383-391.

Solomon DH, Glynn RJ, Levin R et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2002; 162:1099-1104.

Solomon DH, Schneeweis S, Levin og Avorn J. Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension. *Hypertension*. 2004;44:140-145.

Solomon DH, Schneeweis S, Glynn RJ et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation*. 2004;109:2068-2073.

Strand V og Hochberg M. The risk of cardiovascular thrombotic events with selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2002;47:349-355.

Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB et al. For the ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomized control trial. *Lancet*. 1999;353:2179-2184.

Title LM, Giddens K, McInerney et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition with rofecoxib on endothelial dysfunction and inflammatory markers in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1747-1753.

Topol EJ og Falk GW. A coxib a day won't keep the doctor away. *The Lancet*. 2004;364:639-640.

Topol EJ. Failing the public health: rofecoxib, Merck, and the FDA. *E Engl J Med*. 2004;351:1707-1710.

US Food and Drug Administration. Bextra label updated with boxed warning concerning severe skin reactions and warning regarding cardiovascular risk. FDA talk paper. 9.desember,

2004. Tilgjengelig på følgende adresse:

<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS01331.html>.

Van Hecken A, Schwartz JI, Depre M et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2000;40:1109-1120.

Watson DJ, Rhodes T, Cai B et al. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 2002;162:1105-1110.

Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML et al. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol*. 1999;26:2562-2571.

Weaver ML, Flood DJ et al. Lumiracoxib demonstrates preferential distribution to inflamed tissue in the rat following a single oral dose: an effect not seen with other cyclooxygenase-2 inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:378.

Whelton A, Schulman G, Wallemark C et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med*. 2000;160:1465-1470.

Whelton A, White WB, Bello AE et al. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients  $\geq 65$  years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol*. 2002;90:959-963.

Whelton A, Kent JD og Recker D. No difference in thrombotic events in rheumatoid arthritis patients: valdecoxib vs naproxen and placebo. *Ann. Rheum. Dis*. 2003;62:277.

White WB, Kent J, Taylor A et al. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension*. 2002;39:929-934.

White WB, Faich G, Whelton A et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol*. 2002;89:425-430.

Wolfe MM, Lichstein AR et al. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *The New England Journal of Medicine*. 1999;340:1888-1898.

Woolf AD og Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003;81:646-656

Wright JM, Perry TL, Basset KL og Chambers KG. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA*. 2001;286:2398-2399.

Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-153.